

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/175173>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

De hoogste tijd: van confectie naar couture

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. SASKIA N. DE WILDT

•
in au
gurele
rede

change perspective

Radboud Universiteit



INAUGURELE REDE

PROF. DR. SASKIA N. DE WILDT



Medicijnen mogen pas op de markt komen als ze uitvoerig onderzocht zijn. De overheid beoordeelt streng of het middel werkzaam is en de bijwerkingen acceptabel. Wat veel patiënten en artsen zich onvoldoende realiseren, is dat veel van dit onderzoek vaak alleen gedaan is bij 'gemiddelde' patiënten. Veel genees-

middelen zijn nooit goed onderzocht bij kinderen, ouderen, zeer ernstig zieke patiënten, zwangeren of vrouwen. Het is zelfs de vraag of de 'gemiddelde' patiënt wel bestaat. Deze patiënten lopen een verhoogd risico op onwerkzame of onveilige medicatie. Recent ontwikkelde, minder belastende onderzoekstechnieken hebben een stimulans gegeven om ook geneesmiddelenonderzoek te doen bij deze kwetsbare patiëntengroepen. Onze kennis groeit langzaam alsmede de bewustwording dat niet iedereen hetzelfde is. Maar bereikt deze kennis de patiënt wel? Patiënten krijgen nog steeds medicatie die niet werkt of ernstige bijwerkingen geeft. En daarom: 'Hoogste tijd: van confectie naar couture'.

Saskia de Wildt, studeerde Geneeskunde aan de Universiteit Maastricht en promoveerde in 2001 aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Haar medische vervolgopleiding tot kinderarts-intensivist en klinisch farmacoloog volgde ze in het Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis en het Hospital for Sick Children in Toronto. Sinds 2016 is zij hoogleraar Klinische Farmacologie aan het Radboudumc, waar zij ook klinisch werkzaam is als kinderarts-intensivist. Zij is tevens als onderzoeker verbonden aan het Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis.

Radboud Universiteit



DE HOOGSTE TIJD: VAN CONFECTIE NAAR COUTURE

De hoogste tijd: van confectie naar couture

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Klinische Farmacologie
aan de Radboud Universiteit/het Radboudumc op vrijdag 7 april 2017*

door prof. dr. Saskia N. de Wildt

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Print en Druk
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. Saskia N. de Wildt, Nijmegen, 2017

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
Leden van het college van het bestuur van de Radboud Universiteit,
Leden van de raad van bestuur van het Radboudumc,
Collegae uit het Radboudumc en van daarbuiten,
Lieve vrienden en familie,*

Het is een eer en genoegen om u vandaag in deze openbare les mee te nemen in de wonderlijke wereld van de klinische farmacologie. Wat is klinische farmacologie en hoe maakt dit vak een 'significant impact on health care', de missie van het Radboudumc?

Daarvoor wil ik u, voor het eerste gedeelte van deze les, eerst meenemen naar een ander vakgebied, dat van de mode, oftewel van confectie naar couture!

Wat is couture en waarom is het belangrijk?

Wat is de relatie tussen couture en klinische farmacologie?

Wat heeft ons onderzoek ons geleerd?

En hoe gaan we verder?

Maar nu eerst couture! U ziet hier mijn collega, professor Gerard Rongen van onze afdeling Farmacologie en Toxicologie.



Hij kon helaas niet aanwezig zijn vandaag en dat vond hij zeer jammer. Nou Gerard, geen zorgen, je bent er toch, en hoe?

Deze mannelijke hoogleraar van middelbare leeftijd in een universitaire toga is vandaag catwalk model om u te laten zien dat couture het verschil kan maken.

De toga is vanouds een teken van geleerdheid en waardigheid. De universiteit hecht aan deze traditie, en wil dit graag laten zien bij officiële gelegenheden zoals vandaag. Wat veel mensen, ook binnen de universiteit, niet weten is dat de universitaire toga op maat gemaakt wordt. De togamaker meet de kersverse hoogleraar op en een handgemaakte toga en baret zijn het resultaat. En dat komt toch dicht in de buurt van de definitie van couture, namelijk het vervaardigen van *high-end*, op maat gemaakte kleding. Zo ook collega Rongen, een perfect passende toga en baret, heel geleerd en waardig, zoals door de universiteit bedoeld.

MAAR WAT GEBEURT ER ALS DE TOGA NIET GOED PAST?

Dat ziet u hier. Het moge duidelijk zijn: deze toga en baret zijn veel te klein en bereiken niet het gewenste effect: met deze toga straalt de hooggeleerde Rongen geleerdheid noch waardigheid uit. Integendeel, dit werkt wellicht zelfs op uw lachspieren. En dat was nu net niet de bedoeling.

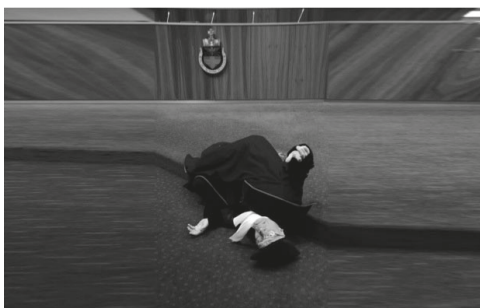
Ook de andere kant van het spectrum, een veel te grote toga, schiet haar doel voorbij. Op het eerste gezicht lijkt het nog wel goed. Best geleerd en waardig, totdat de hoogleraar over zijn eigen toga struikelt. Dit oogt zeker niet geleerd en waardig. Erger nog, dit is zelfs gevaarlijk! Dus ineffectief en onveilig.



Ter geruststelling voor degenen die zich zorgen maken over de hooggeleerde Rongen, vooraf werd mondelinge geïnformeerde toestemming verkregen en de hoogleraar heeft, behoudens kortdurend kramp aan zijn lachspieren, geen restverschijnselen aan dit experiment overgehouden.



Dit voorbeeld van de toga als couture, brengt ons bij een van de basisprincipes van de klinische farmacologie. De klinische farmacologie is erop gericht de patiëntenzorg te optimaliseren door het direct of indirect, bevorderen van de optimale balans tussen effectiviteit en veiligheid van medicijnen. En het vinden van de juiste maat, oftewel de juiste medicijndosering is daarvan een belangrijk aspect. Als u een medicijn slikt, wordt het opgenomen in het lichaam en dat resulteert in een bepaalde hoeveelheid in het bloed, ook wel spiegel genoemd. Als de hoeveelheid in het bloed precies goed is, zal het medicijn zijn werk doen zoals verwacht en meestal geen of milde bijwerkingen geven. Maar dezelfde dosering leidt niet altijd tot precies de juiste hoeveelheid



in het bloed. Soms is die te hoog: het medicijn werkt dan misschien wel, maar u zult ook ernstige bijwerkingen krijgen. Dit is een ongewenste situatie. Als de hoeveelheid in het bloed te laag is, dan zal het medicijn niet of onvoldoende werken. Ook een ongewenste situatie.

Maar weten we dan niet wat precies de goede dosering is? Dat zou je wel verwachten: voordat een medicijn op de markt komt moet het eerst uitgebreid getest worden. Dit gebeurt meestal in gezonde vrijwilligers en patiënten met de ziekte, waar het medicijn voor bedoeld is. Een beperking bij de selectie van deze patiënten is, dat zij vaak een soort ‘gemiddelde’ patiënt zijn. Als je namelijk, heel jong of juist heel oud, zwanger of heel ziek bent, of als je meerdere medicijnen gebruikt, mag je meestal niet mee doen met dergelijk onderzoek. Vrouwen worden sowieso vaak uitgesloten.

Daarnaast is het ook nog zo, dat er ook binnen de groep patiënten die onderzocht wordt verschillen zijn. Niet alle patiënten in een dergelijk onderzoek ondervinden precies het gewenste effect. Het gaat bij deze studies om het gemiddelde: is het medicijn gemiddeld beter dan een neppil of minstens gelijk aan eenzelfde soort medicijn? Verschillen in erfelijke aanleg kunnen soms verklaren waarom sommige patiënten wel en andere toch geen goed effect of juist bijwerkingen hebben.

De dosering op de bijsluiter is dus vooral bestemd voor de gemiddelde patiënt. Ben je dat niet, dan loop je het gevaar dat de dosering die je krijgt te hoog of te laag is, met de gevolgen van dien.

MAAR HOE VAAK WORDT ER NU VOORGESCHREVEN BUITEN DE BIJSLUITER?

In april 2017 is er een rapport verschenen, in opdracht van de Europese Unie, over het voorschrijven van medicijnen buiten de bijsluiter. Zowel bij volwassen als kinderen gebeurt dit vaker dan u denkt, gemiddeld bij 30 procent van de medicijnen. Bij sommige patiëntengroepen en medicijnen minder, bij andere zoals bijvoorbeeld zwangere vrouwen, kinderen of patiënten met kanker en psychiatrische ziekten, veel meer.

Daarnaast, en dat maakt dit rapport niet zichtbaar, er zijn ook patiënten die wel hun medicijnen voorgeschreven krijgen zoals bedoeld, maar toch een verhoogd risico lopen dat de medicatie niet werkt of bijwerkingen geeft, door ernstige ziekte, erfelijke aanleg, meerdere pillen tegelijkertijd, ouderdom of zelfs meerdere factoren samen.

Wat kunnen die gevolgen zijn? En hoe kunnen we wel onderzoek doen bij die afwijkende populaties? Dat wil ik u nu laten zien aan de hand van voorbeelden uit de kindergeneeskunde.

De gevolgen van verkeerd doseren kunnen dramatisch zijn. Dit is inmiddels een bekend voorbeeld. Een van de eerste incidenten die ons deed realiseren dat kinderen geen kleine volwassenen zijn, stamt uit 1959, nu bijna 60 jaar geleden.

Pasgeboren baby's met een ernstige infectie ontvingen het medicijn chloramphenicol. Dit medicijn, een antibioticum bedoeld om de infectie te bestrijden, bleek dodelijk te zijn bij deze baby's. De dosering die zij kregen, was de volwassen dosering en dan aangepast aan gewicht, maar zelfs die dosering bleek veel te hoog. De afbraak van dit antibioticum bleek bij baby's verminderd en daarmee stapelde het medicijn in het lichaam met de fatale afloop tot gevolg.

Minder bekend, maar niet minder indrukwekkend is het volgende voorbeeld. Voor kinderen met HIV bleek eind jaren 90 precies het omgekeerde. De doseringsadviezen die de wereldgezondheidsorganisatie had opgesteld en die voor duizenden kinderen over de wereld gebruikt werden, leidden juist tot te lage hoeveelheden in het bloed en daarmee onvoldoende werkzaamheid. Opnieuw was de dosis voor volwassenen genomen en aangepast aan het gewicht. Maar kinderen rond de peuter- en kleuterleeftijd, blijken vaak juist meer medicijn nodig te hebben, zij breken het sneller af.

Om beter te begrijpen hoe veranderingen in het lichaam, bijvoorbeeld door groei, maar ook door andere factoren leiden tot te hoge of te lage hoeveelheden in het bloed, is het van belang te begrijpen wat het lichaam met een medicijn doet; dit noemen we ook wel farmacokinetiek. En dit bestaat uit verschillende stappen.

Eerst wordt een medicijn opgenomen in het lichaam. De meeste medicijnen worden als tablet of drank ingenomen, opname vindt dan plaats via de darm. Daarna verdeelt het medicijn zich over het lichaam als eerste in het bloed, maar ook in de weefsels en daarmee komt het op de plek in het lichaam waar het medicijn zijn werk doet. Veel medicijnen worden vervolgens in het lichaam afgebroken, ofwel omgezet. Vervolgens wordt het medicijn of het afbraakproduct door de nieren of de galwegen uitgescheiden.

Het verkeerd doseren van kinderen kan verklaard worden door een effect van groei op de omzetting. Hoe groei de omzetting beïnvloedt hebben we onderzocht, maar eerst nog iets meer over omzetting. Voor sommigen van u gesneden koek, voor anderen wellicht nieuw.

Als een medicijn na toediening terechtgekomen is in het lichaam en het zich verdeelt komt het ook in de lever terecht. Vetoplosbare medicijnen worden daar omgezet in, meestal onwerkzame, meer wateroplosbare afbraakstoffen, die vervolgens het lichaam verlaten in de urine of de gal. Als de goede dosering gegeven wordt, is er steeds een goede balans tussen de inname van medicijn en omzetting, zodat de hoeveelheid in het bloed precies goed is om effectief maar niet giftig te zijn. De omzetting gebeurt door zogenaamde enzymen. Het meest voorkomende enzym betrokken bij de omzetting van zeer veel medicijnen is het CYP3A enzym. Hierop richtte een belangrijk deel van ons onderzoek zich.

Als de omzetting langzamer verloopt dan verwacht, dan kan met dezelfde dosering de hoeveelheid medicijn in het lichaam hoog of zelfs giftig worden en leiden tot ongewenste effecten. Zoals bijvoorbeeld een coma bij te veel slaapmiddel.

Dit is niet ondenkbeeldig: we weten dat de activiteit van het CYP3A enzym, maar ook van andere enzymen, sterk kan verschillen tussen, maar ook binnen mensen. Als we de invloed van deze factoren beter begrijpen, kunnen we ook beter doseringen op maat bedenken.

Maar hoe kun je nu de snelheid van omzetting meten bij patiënten en hoe doe je dat bij kwetsbare groepen, waarbij de belasting en de risico's van onderzoek zo laag mogelijk moeten zijn? Je kunt moeilijk zomaar een medicijn geven, of sterker, een stukje uit de lever van een levende patiënt halen, alleen maar voor onderzoek. Dergelijke beperkingen hebben onderzoek bij kwetsbare patiënten vaak tegengehouden. Er zijn echter minder gevaarlijke of invasieve manieren om toch te weten te komen hoe snel een patiënt medicijnen omzet, of om de andere processen te bestuderen.

Een aantal van die onderzoeksmethoden hebben we ontwikkeld en gebruikt voor onderzoek bij kinderen. Dit heeft ons veel geleerd over het effect van leeftijd, ziek-zijn en erfelijke aanleg op CYP3A activiteit, maar ook van andere omzettingsevenzymen.

DAT HEBBEN WE GEDAAN?

In de eerste studies, die onder de bezielende leiding van professor John van den Anker in het Sophia Kinderziekenhuis uitgevoerd werden, hebben we het medicijn midazolam gebruikt om te begrijpen hoe de CYP3A activiteit verandert met de leeftijd. Midazolam is een slaapmiddel. Het wordt volledig omgezet door CYP3A. Als de activiteit laag is zal de hoeveelheid midazolam in het bloed hoog zijn, is de activiteit verhoogd dan zal er minder midazolam in het bloed te vinden zijn.

Het eerste onderzoek voerden we uit bij te vroeg geboren kinderen. We wilden kijken of midazolam goed werkte als rustgevend middel bij vervelende ingrepen. Gelijktijdig konden we kijken naar de hoeveelheid midazolam in het bloed en daarmee de activiteit van het CYP3A. In een ander onderzoek, op de kinder-intensive care, onderzochten we grotere kinderen. Deze kinderen kregen midazolam al van hun arts om rustig te zijn terwijl zij aan de beademing moesten liggen. Beide groepen kinderen hadden al een infuus voor hun normale zorg, zodat we zonder pijn of ongemak bloed konden afnemen. Door de hoeveelheid midazolam in het bloed bij kinderen van 0 tot 17 jaar te bepalen konden we kijken of CYP3A met de leeftijd veranderde.

Zoals we vooraf voorspeld hadden is de midazolamhoeveelheid in het bloed bij te vroeggeboren baby's veel hoger dan bij de volwassenen, als patiënten dezelfde maar voor gewicht aangepaste dosering krijgen. Ook op tijd geboren baby's hebben nog hogere midazolamhoeveelheden in het bloed dan volwassenen, terwijl dit bij oudere kinderen meer richting de volwassenen gaat en soms zelfs lager is.

De omzetting van midazolam door het CYP3A enzym is dus nog sterk verlaagd bij heel jonge kinderen. De dosering van medicijnen die door dit CYP3A enzym worden omgezet moet dus bij deze groep kinderen veel lager zijn om hetzelfde effect te bereiken. Dit effect van groei op CYP3A wordt ook voor veel andere enzymen gezien, waaronder ook het enzym dat chloramphenicol omzet en hetgeen de fatale uitkomsten bij de baby's in het voorbeeld verklaart.

Ons onderzoek naar het effect van leeftijd, leverde ook een andere interessante bevinding op. Het leek erop dat hoeveelheden midazolam in het bloed bij de oudere kinderen hoger waren dan eerder gerapporteerd door andere onderzoekers. Het verschil leek te zitten in de ernst van ziekte tussen de kinderen in onze en de andere onderzoeken. Onze kinderen waren zieker. Dit gaf aanleiding verder te gaan kijken naar het effect van ontsteking en ernstige ziekte, samen met mijn collega Matthijs de Hoog, ook uit het Sophia Kinderziekenhuis. Bij ruim 80 kinderen die midazolam kregen om te slapen aan de beademing, keken we naar de relatie tussen ernst van ontsteking en ziekzijn en de snelheid van de midazolamomzetting. Onder andere op basis van ons eerdere onderzoek hadden wij van tevoren bedacht dat door ontsteking en ernstige ziekte die omzetting verminderd zou zijn.

Met behulp van innovatieve rekenmodellen, zogenaamde populatiefarmacokinetische modellen, die ontwikkeld werden met grote hulp van professor Knibbe en haar collega's in Leiden, konden we laten zien dat dit inderdaad zo was. Als je een ernstige infectie hebt of heel erg ziek bent, is de midazolamhoeveelheid in het bloed gemiddeld vier keer zo hoog als wanneer je geen infectie hebt en niet zo ziek bent. Het lijkt er dus op dat de CYP3A activiteit dan sterk verlaagd is. Dit heeft niet alleen gevolgen voor de omzetting van midazolam, maar waarschijnlijk ook voor de vele andere medicijnen die door CYP3A omgezet worden.

Naast leeftijd en ernst van ziekte, kan ook erfelijke aanleg een effect hebben op de omzetting door CYP3A. Tacrolimus is een medicijn dat daar ook door wordt omgezet en gebruikt wordt om de afweer te onderdrukken. Patiënten die een donororgaan zoals nier of lever krijgen, hebben dit meestal levenslang nodig. Er zijn echter grote verschillen in de benodigde dosering tacrolimus om precies de goede hoeveelheid in het bloed te hebben. Te weinig leidt tot afstoting, te veel leidt tot bijwerkingen zoals bijvoorbeeld nierfalen. Erfelijke aanleg in de hoeveelheid CYP3A enzym lijkt hierbij een belangrijke rol te spelen. In Toronto, in het Hospital for Sick Children bij professor Gideon Koren, hebben we daarom gekeken of de dosering die kinderen na een nier- of harttransplantatie nodig hadden, ook inderdaad verschilde van kinderen die, op basis van erfelijke aanleg, het CYP3A5 enzym wel of niet aanmaakten. Als er toch al bloed afgenomen werd in opdracht van de behandelend arts, om te kijken of de hoeveelheid tacrolimus in het bloed goed was, namen we ook een klein beetje bloed af voor DNA, en meer speci-

fiek de erfelijke aanleg voor CYP3A5. Net als bij volwassenen vonden we dat kinderen die op basis van hun aanleg CYP3A5 konden maken, beduidend meer tacrolimus nodig om de goede hoeveelheid in het bloed te krijgen als de kinderen die dat niet hadden. Maar waarom zou je dat onderzoek eigenlijk herhalen bij kinderen als je het al bij volwassenen weet?

Daar hadden we goede redenen voor. En ik vind dit een belangrijke boodschap. Het zou namelijk zo kunnen zijn dat de verschillende factoren die de omzetting van CYP3A bepalen elkaar versterken of juist afzwakken.

En dat vonden we ook. Als je CYP3A5 kan aanmaken en jong bent, heb je bijna twee keer zoveel tacrolimus nodig dan wanneer je geen CYP3A5 maakt en ouder bent. Als je alleen naar leeftijd of CYP3A5 aanleg kijkt, is het verschil veel minder groot. Het niet meenemen van beide factoren tegelijk leidt dan alsnog tot een verkeerde dosis. Deze bevinding is opgepakt door de collega's uit het ErasmusMC en samen met collega's alhier wordt er nu een onderzoek gestart bij kinderen na een niertransplantatie. De dosering van tacrolimus wordt in dit onderzoek zowel aan de leeftijd als aan de erfelijke aanleg aangepast. Er zijn meer dan tien verschillende doseringsmogelijkheden, dus hard op weg naar couture!

Bij de onderzoeken met midazolam vonden we iets soortgelijks: de combinatie van leeftijd en ernst van ziekte bepaalt hoe hoog de midazolamhoeveelheid in je bloed wordt. Ook dit maakt doseren op maat bij kinderen die ernstig ziek zijn een spannende uitdaging.

Omzetting vindt niet alleen plaats in de lever maar ook in de darm. Deze omzetting in de darm, ook daar zit het CYP3A enzym, lijkt ook te veranderen met de leeftijd en dat wilden we onderzoeken. Door een geneesmiddel twee keer te geven: namelijk een keer via het infuus en een keer via de mond, en de hoeveelheid na beide toedieningen in het bloed te meten, kun je schatten wat er met de omzetting in de darm gebeurt. Zijn de hoeveelheden na een tablet net zo hoog als na infuus, dan wordt bijna alles opgenomen en is er weinig omzetting. Zijn ze veel lager dan is er veel omzetting.

In ons eerder genoemde onderzoek bij de te vroeg geboren baby's konden we zo'n onderzoek doen. Deze baby's liggen lang op de intensive care en krijgen veel vervelende ingrepen. Twee keer gaven we midazolam op twee verschillende dagen. We vonden dat de opname via de darm veel hoger was dan bij volwassenen, en daarmee omzetting door CYP3A, ook in de darm, dus waarschijnlijk minder. Nu wisten we dit bij jonge baby's, maar hoe zat het dan bij peuters en kleuters? Eenzelfde onderzoek bij oudere kinderen leek ons niet zo haalbaar. Ze liggen vaak korter opgenomen, en de ziekte verandert snel. Gezonde kinderen twee keer een medicijn geven, dat ze zelf niet nodig hebben en dan ook nog heel vaak bloed afnemen is ook weer niet ethisch.

In samenwerking met dr. Wouter Vaes en collega's van TNO en het VUMC, bedachten we een innovatieve methode. Kinderen die al een medicijn krijgen via het infuus geven we ook een heel kleine dosis via de mond. Deze zogenaamde microdosis, vaak zo klein als een miljoenste van de normale dosering, krijgt een label, een soort vlaggetje dat radioactief is. Bloed nemen we af uit het infuus en zo kunnen we de omzetting in de darm heel precies bepalen bij kinderen, zonder dat ze er zelf veel van merken. Voor het enzym Cytochroom P450 3A gebruiken we weer midazolam; paracetamol voor een andere groep enzymen: de glucuronosyltransferases en sulfotransferases. We onderzoeken kinderen van nul tot zes jaar en zo bepalen we in de darm hoe de omzetting met de leeftijd verandert.

Onze allereerste reactie toen TNO in het ziekenhuis kwam praten, was dat dat toch niet kon, zomaar radioactiviteit aan kinderen geven. Verbazing over zoveel naïviteit en het was bijna bij een gezellig kopje koffie gebleven. Maar, dat lieten de collega's van TNO niet gebeuren. Want, werd uitgelegd, overal zit straling in. Ook in het dagelijkse leven word je aan straling blootgesteld. De straling van een microdosis is extreem laag, slechts een kwart van een vlucht in Europa en minder dan een tiende van een longfoto. Op basis hiervan wordt onderzoek met een dergelijke microdosis als veilig beschouwd en mag het ook bij kinderen. En zo waren ook wij aan boord en deden het onderzoek.

En wat hebben we gevonden? Ten eerste dat een dergelijk onderzoek goed uitvoerbaar is bij kinderen en dat we betrouwbare resultaten krijgen. En ook dat we omzetting bij kinderen goed kunnen onderzoeken.

Ook keken we naar de opname van paracetamol na een microdosis. Bij gezonde volwassenen, zoals eerder onderzocht, vindt er bijna geen omzetting plaats en wordt bijna alle paracetamol via de darm opgenomen. Bij kinderen blijkt dit heel anders te zijn, slechts 70 procent van de dosis gegeven via de mond wordt in het lichaam opgenomen. Daarnaast vonden we ook een enorm verschil tussen kinderen onderling. Bij sommige kinderen wordt bijna alles opgenomen (>90 procent), bij andere maar een heel klein beetje (10 procent).

Het lijkt er dus op dat er toch omzetting van paracetamol plaatsvindt bij opname via de mond. In ieder geval bij jonge kinderen. Voor de dagelijkse praktijk zouden onze bevindingen kunnen betekenen dat voor goede pijnstilling een drank of tablet minder betrouwbaar is, dan paracetamol via het infuus.

Terwijl omzetting belangrijk is voor de hoeveelheid medicijn in het bloed, spelen ook transporters een belangrijke rol. Je kunt ze vergelijken met de pomp in eenemaal. Transporters regelen het vervoer van lichaamseigen stoffen en medicijnen over de wand

van de cel, zoals in de darm, lever, hersenen en nier. De hoeveelheid medicijn gaat zo omhoog of omlaag. Onze afdeling Farmacologie en Toxicologie (van het Radboudumc) is gespecialiseerd in onderzoek naar deze transporters, met een grote interesse in de nier, een onderzoeksthema van ons ziekenhuis.

De nier is het orgaan dat het lichaam van afvalstoffen ontdoet en dus ook van medicijnen. Dat gaat simpel uitgelegd op twee manieren. Of door filtratie, maar ook door uitscheiding middels transporters via het nierbuisje, of door transporters terug het lichaam in. Verschillen in de activiteit van deze niertransporters bepalen dus ook mede de hoeveelheid medicijn in het lichaam.

Onderzoek bij kinderen is nog weinig gedaan. Het eerste onderzoek, dat we ook weer met TNO en collega's uit Canada en het ErasmusMC uitvoerden, heeft ons geleerd dat leeftijd ook hier van belang is. Afhankelijk van de individuele transporter is de activiteit lager, gelijk of hoger dan bij volwassenen. Maar hoe het precies verloopt en welke factoren nog meer een rol spelen, dat weten we nog niet.

Dat gaan we de komende tijd onderzoeken. Samen met dr. Martijn Wilmer van onze afdeling en dr. Bart Smeets van de afdeling Pathologie, gaan we in nierweefsel van kinderen kijken naar de aanwezigheid en locatie van geneesmiddel transporters en het precieze effect van leeftijd. Dit nierweefsel is afkomstig van kinderen die zijn overleden. Na hun overlijden heeft onderzoek plaatsgevonden om beter te begrijpen waaraan zij overleden. Ouders gaven daarbij ook toestemming om kleine hoeveelheden weefsel voor onderzoek te bewaren en te gebruiken. Dankzij de vooruitziende blik van professor Dick Tibboel uit het Sophia Kinderziekenhuis is deze weefselverzameling opgezet.

Tegelijkertijd willen we ook bij ernstig zieke kinderen op onze kinderIC onderzoeken wat het effect van leeftijd en ziekte is op het transport in de nier. Dit onderzoek doen we met kindernefroloog Michiel Schreuder en ziekenhuisapotheker Roger Bruggemann. Veelgebruikte antibiotica, middelen tegen een infectie, worden mede door transporters in de nier uitgescheiden. Door te kijken naar de hoeveelheid antibiotica in het bloed hopen we zo meer te leren over die transporters en hoe leeftijd en ziekzijn ze beïnvloeden.

Wat we leren van weefsel gebruiken we in het onderzoek bij kinderen en dan niet alleen specifiek voor de nieren, om met behulp van computer modellen een virtueel kind te maken. Dit doet onze collega dr. Rick Greupink nu al voor transport over de placenta met collega's van de apotheek.

Hiermee kunnen we voor een individueel kind voorspellen hoeveel medicijn het nodig heeft. Dergelijke virtuele mensmodellen bestaan dus al wel, maar nog niet voor ernstig zieke kinderen en volwassenen, en ook worden zij nog niet in de dagelijkse praktijk gebruikt.

Kortom: medicijntherapie van confectie naar couture.

In de afgelopen 25 minuten heb ik laten zien dat niet alle patiënten gelijk zijn, dat we dit hebben kunnen onderzoeken bij kwetsbare patiënten en dat we ambitieuze plannen hebben voor een couturepil voor elke patiënt.

MAAR ER WRINGT IETS

Al dit onderzoek duurt lang, de uitleg is lastig. Hoe zit dat nu, wanneer en hoe bereikt al deze kennis nu de patiënt?

Inmiddels emeritus hoogleraar Douwe Breimer, gepromoveerd aan deze universiteit en benoemd in Leiden, gaf zijn oratie nu ruim veertig jaar geleden de toch wel redelijk eensluidende titel: Farmacotherapie op maat: 'sizzen is neat, mar dwaen is in ding', oftewel voor de niet-Friezen onder u: 'geen woorden maar daden'.

En helaas moet ik vandaag met schaamrood op de kaken bekennen, dat we wel veel meer weten, maar dat de echte couturepil nog steeds op zich laat wachten.

Daarom: de hoogste tijd!

In het tweede deel van mijn verhaal wil ik u laten zien aan de hand van een echte patiënt dat het de hoogste tijd is dat:

1. onderzoek bij de afwijkende patiënt en hoe we dat onderzoek sneller en beter kunnen doen;
2. dat onze 'couture' kennis in richtlijnen komt;
3. dat onze bestaande kennis gebruikt wordt als richtlijnen ontbreken.

En daarmee wil ik u laten zien, dat de coördinerende rol, die van couturier, is weggelegd voor de klinisch farmacoloog!

En dat het de hoogste tijd is, laat levi ons zien. Levi werd nu vijf jaar geleden geboren met een ernstige afwijking: een reuzenkluwen van bloedvaten op zijn borstkast, nek en kin. Het ziet er niet alleen indrukwekkend uit, het is ook levensbedreigend. Het stollen van het bloed wordt door deze kluwen verstoord en patiënten hebben een grote kans te overlijden door ernstige bloedingen. De behandeling is echter niet eenvoudig en vaak niet succesvol. Een vaste volgorde van medicijnen met forse bijwerkingen wordt geprobeerd, vaak zonder goed resultaat.

Levi had geluk, hij werd behandeld in een ziekenhuis, gespecialiseerd in zijn ziekte en zijn artsen hadden gelezen over een nieuw medicijn, dat mogelijk zeer goed zou werken. Het medicijn, sirolimus, was verkrijgbaar in Nederland, maar werd gebruikt voor het tegengaan van afstoting na een niertransplantatie en was nauwelijks onderzocht bij kinderen. Gezien de ernst van de ziekte werd sirolimus toch gestart. En met wat voor een resultaat! De vaatkluwen verdween bijna als sneeuw voor de zon, en ook zijn stolling werd normaal.

Maar u begrijpt het al, als dit een succesverhaal was, zou ik het hier niet vertellen. Er gebeurde nog iets. Terwijl de vaatkluwen afnam, begon Levi ook te kuchen, en dit werd steeds erger. Ook viel op dat de hoeveelheid sirolimus in het bloed te hoog was, de dosering werd meerdere keren verlaagd maar het duurde weken voordat het goed was. Ondertussen werd Levi zieker, steeds benauwder, en uiteindelijk werd hij opgenomen. Eerst met een klein beetje zuurstof, maar al snel was hij zo ziek dat hij aan de beademing kwam op de intensive care. Ook dat was niet genoeg, hij moest aan de hartlongmachine. Tegen die tijd was wel uitgesloten dat het een gewone longontsteking was. Ook andere oorzaken werden uitgesloten en uiteindelijk leek de meest waarschijnlijk oorzaak aantasting van zijn longen door het nieuw medicijn. Bij volwassenen is dit een bekende maar zeldzame bijwerking, maar vaak veel milder en na stoppen van het medicijn herstellen de meeste patiënten. Levi's longproblemen waren te ernstig. Er is nog geprobeerd om zijn longen te laten herstellen aan de hartlongmachine, maar uiteindelijk is hij overleden. Bij ouders en artsen, mijzelf inclusief, was er berusting, hij had een ernstige ziekte, alles was geprobeerd, maar het was niet gelukt. Als klinisch farmacoloog schuurde het en maakte het me boos. Om kinderen als Levi echt te helpen is het als eerste de hoogste tijd voor:

1. ONDERZOEK BIJ DEZE KWETSBARE POPULATIES

Bewustwording dat het moet is een eerste stap, financiën en zelfs regelgeving een tweede. Toen ik in 1997 met mijn onderzoek naar medicijnen bij kinderen begon, voelde dat als een sleeplift. Je komt er wel, maar het is wiebelig en langzaam, en je bent nou niet echt de held van piste. Collega's vroegen zich af waar wij nou toch mee bezig waren en de internationale onderzoeksgroep was klein. Daar kwam gelukkig verandering in. In 2007, mede ook door soortgelijke initiatieven in de Verenigde Staten, nam de Europese Commissie wetgeving aan die fabrikanten verplicht om voor elk nieuw medicijn dat zij op de markt willen brengen, ook onderzoek bij kinderen te doen. Het gevolg van deze wet was niet alleen dat dit ging gebeuren, maar het gaf ook momentum aan het belang van medicijnonderzoek bij kinderen in het algemeen. Kinderartsen en apothekers raakten geïnteresseerd en overheden gingen investeren, om ook effect en veiligheid van bestaande middelen te onderzoeken. Het microdosing- en tacrolimus onderzoek betaald door ZonMW, zijn hier voorbeelden van. Ook ons onderzoek, betaald door de Europese Unie, bij kinderen met hartfalen en kinderen met zenuwpijn zijn hier voorbeelden van. En met deze stoeltjeslift ging het al heel wat sneller.



En nu in 2017 gaan waarschijnlijk de skigondels open. Belangrijke lessen die wij en anderen geleerd hebben, is dat simpelweg kopiëren van volwassen onderzoek naar kinderen niet zo eenvoudig is. Niet alleen de ethische beperkingen, maar ook de logistieke. Er zijn bijvoorbeeld in Europa veel minder zieke kinderen dan volwassenen. Dit stelt grote eisen aan de opzet van studies en aan de infrastructuur. En hoewel de wet op zich een succes is gebleken, stelt de snelheid van het onderzoek ernstig teleur. Daarom hebben de Europese Unie en tien grote medicijnfabrikanten de handen nu ineen geslagen om zowel het opzetten als de uitvoer en van kinderonderzoek met een investering van meer dan 100 miljoen euro echt van de grond te trekken. Het Radboudumc is gevraagd ook mee te doen met dit project. Aan het eind van het jaar zullen we zeker weten of we dan niet alleen in ons eigen ziekenhuis maar ook met de collega's in Nederland en daarbuiten, een professioneel netwerk kunnen bouwen dat medicijnonderzoek bij kinderen verder faciliteert.

Ik vertel dit verhaal niet alleen om de positieve ontwikkelingen in de kindergeneeskunde aan u te laten zien. Maar ook om te illustreren dat andere vakgebieden wellicht iets van onze ervaringen kunnen leren. Niet alleen over hoe het niet moet, maar vooral ook over hoe het mogelijk is om medicijnonderzoek af te dwingen, maar ook zelf te doen en te financieren bij kwetsbare patiënten, zoals zwangeren en (demente) bejaarden. Ook daarvoor is het de hoogste tijd!

En wat heeft dit alles met de casus van Levi te maken? Als de verplichting om medicijnen ook bij kinderen te onderzoeken eerder was opgelegd, dan hadden we in 2012 wel gegevens gehad over de dosering van sirolimus bij kinderen en over de kans en ernst van bijwerkingen. Niet voor het gebruik bij deze specifieke ziekte, daarvoor werd het middel niet op de markt gebracht, maar wel om afstoting bij kinderen te voorkomen, en dat had ook kunnen helpen.

2. VASTLEGGEN VAN KENNIS IN RICHTLIJNEN

Dat brengt mij bij de tweede urgentie: dat onze 'couture' kennis in richtlijnen komt. Want wat doet de behandelend arts nu als dat onderzoek door de fabrikant niet gedaan is en de bijsluiters geen uitsluitend biedt? Moet de arts het dan maar zelf bedenken? Dat was in de kindergeneeskunde tot een jaar of tien geleden in Nederland het geval. Elke kinderarts had een eigen opschrijfboekje met doseringen van middelen die niet in de bijsluiters stonden. De ene arts schreef het over van de andere. De rationale en herkomst van deze doseringen was onbekend en elk ziekenhuis deed wat anders. Collega's De Hoog en Offringa zagen dit en besloten dat het anders moest. Met subsidies van de overheid en anderen, werd het Nederlandse Kinderformularium opgezet. Geen informatie in de bijsluiters betekent namelijk niet dat we niets weten over werking of veiligheid. Veel van deze middelen worden al jaren gebruikt bij kinderen en soms zijn ze ook onderzocht, niet door de fabrikant maar door de artsen en apothekers in ziekenhuizen en universiteiten. Door deze praktijkervaring en uitkomsten van het eigen onderzoek te combineren, werd in consensus door een team van artsen en apothekers afkomstig uit heel Nederland voor meer dan zevenhonderd middelen een online handboek met kinderdoseringen opgezet, het Kinderformularium. Dagelijks wordt het nu meer dan zesduizend keer geraadpleegd door artsen, apothekers maar ook door apothekersassistenten en verpleegkundigen. Dit is al meer medicijn op maat, de best bewezen doseringen voor kinderen. Maar het kan nog meer toegespitst worden op het individu. De ingewikkelde rekenmodellen, zoals die bijvoorbeeld door de collega's in Leiden samen met artsen gemaakt worden, leveren precieze doseeradviezen op die rekening houden met bijvoorbeeld de combinatie van zwangerschapsduur, leeftijd en gewicht.

Met veel verschillende doseringen voor één geneesmiddel, dus meer op maat. Deze doseeradviezen verschijnen in prachtige publicaties in de wetenschappelijke literatuur, maar bereiken de praktijk vaak niet. Door de continue zoektocht door de literatuur die onze apothekers bij de KNMP uitvoeren, worden deze artikelen opgemerkt en nu ook echt gebruikt voor de nieuwste adviezen. Dit lijkt logisch, maar het kinderformularium is het enige voorbeeld van implementatie van deze innovatieve doseeradviezen op maat, niet in één ziekenhuis, maar in een heel land. En daar zijn we trots op!

De vertaalslag naar de praktijk kent echter uitdagingen, want de vele verschillende dosering voor één medicijn kan verwarrend zijn en tot fouten leiden, vooral als de arts het druk heeft of 's nachts aan het werk is. Om fouten te voorkomen zijn sommige adviezen wat versimpeld, maar dat kan snel verleden tijd zijn: om het artsen gemakkelijker te maken is er vorig jaar een rekenapp aan het kinderformularium toegevoegd. Na het invoeren van de leeftijd en gewicht van de patiënt krijgt de arts gelijk de juiste dosering en hoeft zelf niet meer te rekenen. Naast indicatie, leeftijd en gewicht, willen we ook de doseeradviezen voor patiënten met verminderde nierfunctie gaan integreren. De adviezen hebben we al, nu nog in de rekenapp. De volgende stap in het doseren op maat.

Uiteindelijk willen we dat ook de virtuele kindmodellen, waar wij en anderen aan werken, in het kinderformularium geïntegreerd worden en dan gaat het echt van confectie naar couture, niet alleen in het onderzoek, maar ook voor de individuele patiënt.

En dat brengt mij bij dit zijstapje. Het kinderformularium is uniek en daar mogen we als land trots op zijn. Met enorme inspanning van de eerder genoemde collega's, onze drijvende kracht en projectmanager Tjitske van der Zanden en alle andere betrokkenen. is het kinderformularium met tijdelijke financiering gerealiseerd.

Pijnlijk is het dat dit initiatief toen het eenmaal af was en hét handboek voor Nederland was geworden, geen financiers kon vinden. Alle betrokken partijen schoven de bal naar elkaar toe en een grote impasse ontstond. En daarom betalen artsen en apothekers het grotendeels zelf. Pas vorig jaar, toen de minister besloot dat alle informatie over geneesmiddelen centraal moest, hebben we het ministerie van VWS ervan kunnen overtuigen dat het alleen financieren van medicatieinformatie voor volwassen patiënten, zoals zij nu doet, en niet die voor kinderen, niet uit te leggen is aan onze achterban, maar vooral niet aan ouders en kinderen. Sindsdien betaalt de overheid mee. Geld is er nu voor een jaar, met goede verwachtingen voor daarna. De integratie van ons Kinderformularium met de informatie voor volwassenen in het *Farmacotherapeutisch Kompas* is een volgende stap, en kan ook de weg zijn voor initiatieven bij andere groepen.

En daarmee zetten we internationaal de toon. Ook overheden elders in Europa zijn langzaam het belang van goede kinderdoseringen aan het inzien. En er komen nu soortgelijke initiatieven in meerdere landen van de grond. Dit biedt mooie kansen om samen te werken en zo onze plannen voor kinderdoseringen op maat sneller te verwezenlijken. De eerste stappen zijn net gezet met collega's in Duitsland en Noorwegen. Het is de hoogste tijd!

En hoe had dit Levi kunnen helpen? Het medicijn van Levi stond vijf jaar geleden nog niet in het Kinderformularium, Het werd nog maar weinig gebruikt bij kinderen, ook niet voor transplantaties. Bij internationale samenwerking was het medicijn misschien wel eerder opgevallen, hadden we meer gegevens gehad en had het misschien wel met dosis op maat in het Kinderformularium gestaan.

Want ondertussen stond het behandelteam van Levi er alleen voor, geen dosering in de bijsluiter of de richtlijn, het Kinderformularium. En dat brengt mij bij de volgende urgentie: dat de bestaande kennis gebruikt wordt als richtlijnen ontbreken

BESTAANDE KENNIS GEBRUIKEN ALS RICHTLIJNEN ONTBREKEN

Deze medicijnen zijn er namelijk ook: zoals bij Levi, waar een behandeling noodzakelijk is, maar de effectiviteit en veiligheid en de bijbehorende dosering nog niet goed uitgezocht zijn, dus niet in de bijsluiter of in de richtlijn. Dit is het echte off-label gebruik. Veel artsen realiseren zich onvoldoende dat zij, volgens de wet, zelf zo'n weging moeten maken, dit moeten bespreken met de patiënt en dit ook goed moeten documenteren. Daarnaast moeten het effect en de eventuele bijwerkingen goed vervolgd worden. En dit is niet alleen relevant voor kinderen, maar zoals ik al eerder liet zien ook voor al die andere patiëntengroepen die buiten de bijsluiter behandeld worden. Met onze toegenomen mogelijkheid om met behulp van biomarkers steeds preciezer uit te zoeken hoe bij die ene patiënt de ziekte veroorzaakt wordt en welk, vaak al geregistreerd medicijn daarvoor kan helpen, zal de noodzaak om als arts zelf een weging te maken en de goede dosering te zoeken alleen maar toenemen. Om die reden zijn wij nu bezig met collega's uit heel Europa een richtlijn te maken die artsen hiervoor handvatten kan geven.

Want hoe had dit Levi kunnen helpen? Hoewel de zekerheid van de relatie tussen het medicijn, sirolimus, de hoge dosis en de longproblemen altijd een vraagteken zal blijven, hadden we de kans op een slechte uitkomst misschien wel kunnen verminderen. Terwijl de artsen de dosering gebruikten van oudere kinderen, zoals zij vonden in de literatuur, had de al langer beschikbare kennis over de omzetting door CYP3A bij baby's ze anders kunnen doen beslissen. Sirolimus wordt namelijk ook omgezet door CYP3A, en die omzetting was bij Levi, net een paar weken oud dus nog verminderd. Starten met een lagere dosis en ophogen waar nodig was misschien een betere optie geweest. Waarbij het natuurlijk beloop van de ziekte met de toename van de ernst in de eerste levensmaanden, dit langzaam ophogen aan de andere kant misschien niet had toegestaan.

Maar het maken van een kwalitatief hoogstaande weging, waarbij zowel de eigenschappen van het geneesmiddel als die van de individuele patiënt in alle facetten worden meegenomen, kan eigenlijk niet verwacht worden van de gewone arts.

EN HIERMEE BEN IK TERUG BIJ HET BEGIN

Want wie is de expert om de optimale balans te vinden tussen effectiviteit en veiligheid van een medicijn, teneinde de patiëntenzorg te verbeteren? Dat is de klinisch farmacoloog. De klinisch farmacoloog is arts of apotheker die opgeleid is in onderzoek doen, lesgeven en klinische zorg rondom het medicijn. Onder de bezielende leiding van collega dr. Kees Kramers, leiden wij in het Radboudumc met een team van artsen en ziekenhuisapothekers vele collega's op, die hun expertise integreren in hun eigen vakgebied, maar nog lang niet in alle. En daarvoor is het ook de hoogste tijd!

Want terwijl de fabrikant zijn medicijn test bij de gemiddelde patiënt, de onderzoeker nieuwe informatie genereert, de gewone apotheker veel weet van het medicijn maar niet van de ziekte, de behandelend arts veel van de ziekte maar niet van het medicijn, en de patiënt een medicijn wil dat gewoon werkt en veilig is, is de klinisch farmacoloog de couturier die alle onderdelen van de japon bij elkaar brengt, verbindt en op maat maakt.

HET IS DE HOOGSTE TIJD!

In deze voordracht heb ik u meegenomen van de toga en het belang van de goede maat, naar de overeenkomst met geneesmiddelen, welke risico's patiënten lopen als zij niet gemiddeld zijn, dat leeftijd, ziekte en erfelijke aanleg grote verschillen verklaren en hoe we dat onderzochten.

Daarna heb ik u aan de hand van de casus van Levi laten zien, dat het de hoogste tijd is dat de couturepil er komt. Dat moet door onderzoek te doen bij de afwijkende patiënt, door wat we wel weten te vertalen naar richtlijnen, en door bij individuele patiënten onze kennis optimaal gebruiken. En dat de klinisch farmacoloog daarbij onmisbaar is. Met als uiteindelijk doel: elke patiënt couture!

DANKWOORD

Eerst wil ik mij richten tot de ouders van Levi en de ouders van Taco. Lieve ouders van Levi, dank jullie wel dat ik het verhaal van Levi opnieuw mocht gebruiken. Het was emotioneel om weer contact te hebben. Het is fijn dat het goed met jullie gaat, met twee gezonde kinderen en nummer vier op komst. Wel verdrietig dat net deze week de opa van jullie kinderen is overleden. Met het vertellen van het verhaal van Levi hoop ik dat ik de urgentie heb kunnen overbrengen dat iedere patiënt recht heeft op de best werkzame en veilige therapie en dat we daar niet langer op moeten wachten.

Lieve ouders van Taco. Wat bijzonder dat jullie er vandaag zijn. Dank jullie wel voor het vertrouwen dat jullie mij gaven toen jullie vroegen om Taco's arts te zijn toen hij maanden bij ons op de intensive care lag. Maar ook nu nog steeds: dank jullie wel voor de regelmatige berichtjes en foto's over Taco, Nora en Fabio en hoe het nu met jullie gaat. Hierdoor besef ik elke keer weer waarvoor ik het doe en wat er in de toekomst beter kan en moet, voor kinderen zoals Taco.

En hiermee wil ik ook alle ouders danken die altruïstisch toestemming geven om hun kind deel te laten nemen aan onderzoek waar zij soms, maar meestal niet zelf iets aan hebben. Maar in de wetenschap dat de kennis uit dit onderzoek de behandeling van andere kinderen beter kan maken. Het is heel bijzonder dat er zoveel ouders en kinderen zijn en dat aantal is groter dan vaak wordt gedacht.

Tegelijkertijd hebben wij als artsen en onderzoekers de plicht eerlijk en open te zijn en onze patiënten te beschermen tegen onnodig belastend of risicovol onderzoek. Hoe dat

mis kan gaan, stond in maart 2017 in de krant. Dit schaadt niet alleen de patiënten die meedoen met onderzoek, maar ook het aanzien van het onderzoek en daarmee de noodzakelijke vooruitgang in de patiëntenzorg.

Twee vrouwen wil ik bedanken die de aanzet en het vertrouwen gaven om mijn hart te volgen en mijn ambities waar te maken.

Lieve mama, dank je wel, jij hebt me altijd voorgehouden dat ik alles kon worden wat ik maar wilde. En ook dat ik me daarbij niet moest laten weerhouden door praktische en financiële beperkingen. Hierdoor ging ik naar het gymnasium en kon en durfde ik tien jaar later tijdens mijn studie een jaar naar Canada te gaan. En daar kwam ik die andere vrouw tegen. Francine Smith, net gestart in haar eigen lab. Bij haar mocht ik met veel vrijheid onderzoek doen, zij liet me zien dat je schrijven kunt leren en ze wist me er ook van te overtuigen dat ik onderzoekstalent had.

Lieve mama, jij volgde ook je eigen advies en ging van huishoudschool naar HBO. Wat werd je daar gelukkig van. Ik ben heel blij dat je er vandaag bij kunt zijn. Dat papa dit niet kan meemaken is verdrietig, maar hij wist het zes jaar geleden al: dat hooglerarschap zou er wel komen.

Ik noem deze twee vrouwen samen met een reden. Er wordt veel gezegd en geschreven over vrouwen en het ontbreken daarvan op hoge posities. Daar kun je veel van vinden. Ik kan alleen maar voor mezelf spreken. De aanmoediging om te gaan voor wat ik wilde worden en het horen dat ik daar talent voor had, heeft me de aanzet gegeven om aan de slag te gaan en niet op te geven als ik tegen vooroordelen en weerstand opliep. Het mooie resultaat ziet u hier vandaag, maar dat is niet alleen te danken aan vrouwen. Ook veel mannen hebben mij gesteund en steeds weer een stapje verder geholpen.

Het college van bestuur van de Radboud Universiteit en de raad van bestuur van het Radboudumc wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Professor Paul Smits, 'jouw' leerstoel in de handen van een 'jonge vrouw' (jouw woorden) en kinderarts (mijn woorden), dank je wel voor je vertrouwen en dat je het mogelijk maakte om als intensivist te blijven werken, dank je wel ook voor je steun bij onze Europese avonturen.

Professor Frans Russel, Beste Frans. Wat is het een voorrecht dat ik je afdeling mocht komen versterken. Met je slimme brein, je rust en je integriteit leid je op bijzondere wijze onze afdeling en geef je me alle vrijheid mijn dromen voor de klinische farmacologie waar te maken. Dank je wel daarvoor, op naar mooie dingen.

Ik wil professor Hans van der Hoeven bedanken voor de gastvrijheid om te mogen werken op je mooie, ambitieuze intensive care, ook bij jou is het goed toeven.

Mijn powerhouse: promovendi, apothekers, secretaresses, studenten, al dat mooie onderzoek, Kinderformularium en opleiden kan alleen maar omdat jullie mijn passie delen en ook zo hard werken. Het is elke dag weer een feest om samen met jullie te komen tot mooie dingen. Lieve Violette, Enno, Ilse, Alexandra, Miriam, Nienke, Maja, Niina, Bianca, Edwin, Stan, Tessa, Badies, Annelies, Joke, Marianne, Ingrid, Jantine, Elisa, Chantal, Wendy, Ella, Petra, Mark, Manuel, Paola, Gerdien, Jonathan en Lynn, dank jullie wel!!

Lieve collega's van Farm Tox en de intensive care, het is een warm bad waar ik in terecht mocht komen, ik geniet elke dag van jullie collegialiteit en apprecieer jullie geduld met dat opgewonden standje uit Rotterdam.

Mijn promotor, professor John van den Anker, dank ik voor het me meenemen op het kinderfarma sleepliftje in 1997 en het delen van je ongelooflijk uitgebreide netwerk. Gideon Koren voor de gastvrijheid in Toronto en zijn altijd wijze woorden, over farmacologie en daarbuiten. Dick Tibboel, dank je dat ik in je IC incubator verder mocht groeien, niet alleen als intensivist, maar vooral als onderzoeker en ook dat ik de kans kreeg het onderzoek in het Erasmus MC verder uit te breiden.

Professor Matthijs de Hoog, vader van het Kinderformularium, maar ook de man die mij de opleiding kindergeneeskunde in wist te krijgen en de opleider kinder IC. Beste Matthijs, jouw geloof in mijn talent en kunnen op cruciale momenten in mijn carrière hebben het verschil gemaakt. Dank je wel daarvoor. Dat je je kindje, het Kinderformularium aan mij hebt durven afstaan koester ik nog elke dag. Ik beloof je, ik zal er heel erg goed oppassen.

Tjitske van der Zanden, de ongekroonde koningin van het Kinderformularium. Het is een groot voorrecht om met je te mogen werken en samen met Marika en alle andere collega's van het netwerk het beste kinderformularium van de wereld te maken. En je hebt het me beloofd over twee jaar is je boekje af, aan mij zal het niet liggen.

Wouter Vaes, Ron van Schaik, Catherijne Knibbe, Ron Mathot, Lidwien Hanff, Birgit Koch, farma brothers and sisters in crime. Ik dank jullie voor de langdurige en plezierige samenwerking. Microdosing, transporters, modelleren, spiegels en farmacogenetica, waar zou ik zijn zonder jullie?

Michiel Dalinghaus, Marijke van der Meulen, Tom de Leeuw en Lonneke Staals, jullie onvoorwaardelijke inzet om onze EU-projecten tot een succesvol einde te brengen, terwijl ik ver weg in Nijmegen zit, betekent veel voor mij, maar de humor misschien nog wel veel meer!

Ook mijn andere collega's van het Radboudumc, het ErasmusMC en daarbuiten wil ik bedanken, jullie zijn mijn onmisbare netwerk voor inhoud en koffie en dat is een groot goed.

Lieve vrienden en familie, wat ongeloofelijk bijzonder dat jullie er vandaag zijn! Amerika, Schotland, België, van Maastricht tot Friesland, jullie zijn er allemaal! Jullie geduld met mijn geklaag, vergeten verjaardagen, brallen, koude barbecues in Friesland en het drinken van jullie wijn, niet de onze, is grenzeloos. Vanavond is het warm en betaal ik de drank. Dank jullie wel.

Lieve Ron, de man achter de vrouw, als er iemand is die mij onvoorwaardelijk heeft gesteund dat ben jij dat, jouw liefde voor mij kent geen grenzen. Ik hou zoveel van je! En ik beloof je, er komt weer reuring, en jij weet wat ik daarmee bedoel.

Ik heb gezegd.

